






All

Solid compositions suitable for oral administration comprising non hygroscopic salts of L-carnitine and alkanoyl-L-carnitine with 2-aminoethanesulfonic acid

Patent number: DE69802789T
Publication date: 2002-07-18
Inventor: SCAFETTA NAZARENO (IT); TINTI ORNELLA (IT)
Applicant: SIGMA TAU IND FARMACEUTI (IT)
Classification:
- international: **A23K1/16; A23L1/305; C07C229/22; C07C309/14; A23K1/16; A23L1/305; C07C229/00; C07C309/00; (IPC1-7): C07C229/22; A23K1/16; A23L1/30; A61K31/205; C07C309/14**
- european: **A23K1/16D; A23L1/305A; C07C229/22; C07C309/14**
Application number: DE19986002789T 19980319
Priority number(s): IT1997RM00184 19970401; WO1998IT00060 19980319

Also published as:

 WO9843945 (A1)
 EP0971880 (A1)
 US6124360 (A1)
 CA2285380 (A1)
 EP0971880 (B1)

more >>

Report a data error here

Abstract not available for DE69802789T

Abstract of corresponding document: **US6124360**

PCT No. PCT/IT98/00060 Sec. 371 Date Sep. 24, 1999 Sec. 102(e) Date Sep. 24, 1999 PCT Filed Mar. 19, 1998 PCT Pub. No. WO98/43945 PCT Pub. Date Oct. 8, 1998 Stable and non hygroscopic salts of L-carnitine or lower alkanoyl-L-carnitine with 2-aminoethanesulfonic acid are disclosed suitable for preparing solid compositions useful as dietary/nutritional supplements for human use and as fodder supplement for veterinary purposes.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide**BEST AVAILABLE COPY**



⑬ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ Übersetzung der
europäischen Patentschrift

⑨ EP 0 971 880 B 1

⑩ DE 698 02 789 T 2

⑤ Int. Cl.⁷: *A11*
C 07 C 229/22
A 61 K 31/205
A 23 L 1/30
A 23 K 1/16
C 07 C 309/14

⑦	Deutsches Aktenzeichen:	698 02 789.2
⑧	PCT-Aktenzeichen:	PCT/IT98/00060
⑨	Europäisches Aktenzeichen:	98 912 695.8
⑩	PCT-Veröffentlichungs-Nr.:	WO 98/43945
⑪	PCT-Anmeldetag:	19. 3. 1998
⑫	Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung:	8. 10. 1998
⑬	Erstveröffentlichung durch das EPA:	19. 1. 2000
⑭	Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA:	5. 12. 2001
⑮	Veröffentlichungstag im Patentblatt:	18. 7. 2002

① Unionspriorität:
RM970184 01. 04. 1997 IT

② Patentinhaber:
Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.,
Rom/Roma, IT

③ Vertreter:
HOFFMANN · EITLE, 81925 München

④ Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU,
MC, NL, PT, SE

⑥ Erfinder:
SCAFETTA, Nazareno, I-00040 Pavona di Albano, IT;
TINTI, Ornella, Maria, I-00182 Rome, IT

⑤ FESTE ZUSAMMENSETZUNGEN FÜR ORALE VERABREICHUNG DIE NICHT-HYGROSKOPISCHE SALZE VON
L-CARNITIN-ODER ALKANOYL-L-CARNITIN MIT 2-AMINOSULFONSAURE ENTHALTEN

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

DE 698 02 789 T 2

30.01.02

EP Nr. 98 912 695.8

88 321 u2/jr

B E S C H R E I B U N G

Diese Erfindung betrifft stabile, nicht-hygroskopische, pharmakologisch akzeptable Salze von L-Carnitin und Niedrig-alkanoyl-L-carnitine, aus denen feste, oral verabreichbare Zusammensetzungen vorteilhaft hergestellt werden können. Diese Erfindung betrifft ebenfalls solche Zusammensetzungen.

Verschiedene therapeutische Verwendungen von L-Carnitin und Alkanoylderivaten davon sind bereits bekannt. Zum Beispiel wird L-Carnitin auf dem kardiovaskulären Gebiet zur Behandlung von akuter und chronischer Myocardischämie, Angina Pectoris, Herzinsuffizienz und Herzarrhythmie verwendet.

Auf dem nephrologischen Gebiet wird L-Carnitin chronisch uraämischen Patienten, die eine reguläre hämodialytische Behandlung zur Bekämpfung von Myasthenie erhalten, und beim Beginn von Muskelkrämpfen verabreicht.

Andere therapeutische Verwendungen betreffen die Normalisierung des HDL:LDL+VLDL-Verhältnisses und der gesamten parenteralen Ernährung.

Es ist ebenfalls bekannt, dass die Salze von L(-)-Carnitin und dessen Alkanoylderivaten die gleichen therapeutischen oder Ernährungsaktivitäten wie die sogenannten inneren Salze entfalten und daher an deren Stelle verwendet werden können, vorausgesetzt, dass diese Salze pharmakologisch akzeptabel sind, d.h. dass sie keine ungewünschten toxischen oder Nebenwirkungen ergeben.

In der Praxis hängt somit die Wahl zwischen einem inneren Salz und einem wahren L(-)-Carnitin oder Alkanoyl-L(-)-carnitinsalz im wesentlichen von der Verfügbarkeit, ökonomischen oder pharmakologischen Betrachtungen und nicht von den therapeutischen oder Ernährungsüberlegungen ab.

Das Ziel dieser Erfindung liegt darin, stabile und nicht hygroskopische Salze von L-Carnitin und Niedrigalkanoyl-L-carnitinen anzugeben, die eine verstärkte therapeutische und/oder Ernährungswirksamkeit im Hinblick auf ihre innere Salz-Gegenteile aufweisen.

Es ist daher zu verstehen, dass die Nützlichkeit der erfindungsgemäßen Salze nicht mit deren Mangel an Hygroskopizität und einer höheren Stabilität im Vergleich zu den entsprechenden inneren Salzen abhängt, sondern ebenfalls im Beitrag des gesamten therapeutischen und/oder Ernährungswertes des Salzes in der Gesamtheit, der durch ihren anionische

Anteil erhalten wird, liegt. Dieser Wert kann daher nicht länger ausschließlich dem "Carnitin"-Anteil des Salzes zugeschrieben werden.

Wegen der fehlenden Hygroskopizität können diese Salze leicht vermischt werden, insbesondere um feste, oral verabreichbare Zusammensetzungen herzustellen.

Den Experten auf dem Gebiet der Pharmazie ist es gut bekannt, dass die Verarbeitung von hygroskopischen Produkten die Verwendung von Kammermännern mit gesteuerter Feuchtigkeit sowohl für die Lagerung als auch für die Verarbeitung selbst erforderlich macht.

Darüber hinaus müssen die endgültigen Produkte in hermetisch abgedichteten Blasen abgepackt werden, um unangenehme Folgen aufgrund der Feuchtigkeit zu verhindern.

All dies beinhaltet zusätzliche Kosten sowohl für die Lagerung der Ausgangsmaterialien als auch für ihre Verarbeitung und Abpackung.

Unter den Populationen der industrialisierten Länder gibt es eine zunehmend verbreiterte Verwendung von "Nahrungsergänzungen" oder Nahrungshilfen sowohl durch Sportler (Amateure oder Profis) als auch durch Personen mit guter Gesundheit.

Die zuerst genannten verwenden L-Carnitin oder Nahrungsergänzungen mit L-Carnitin, weil dies die Oxidation der Fettsäuren erleichtert und eine größere Energiemenge für den Skelettmuskel verfügbar macht, wodurch eine erhöhte Leistung möglich ist und in den Muskeln der Athleten eine geringere Akkumulation an Milchsäure erfolgt.

Personen mit guter Gesundheit wenden diese Nahrungsergänzungen als Gesundheitsnahrungsmittel an, d.h. um eine Verminderung des höheren Fettgehaltes und eine Normalisierung des Verhältnisses zwischen den verschiedenen Cholesterinfraktionen zu erhalten, um Krankheiten zu verhindern, die mit Fettmetabolismus-Störungen verbunden sind.

Es wurde abgeschätzt, dass die Menge an L-Carnitin und dessen Derivaten, die für nicht-ethische Zwecke verkauft werden, doppelt so hoch ist, wie die Menge, die für ethische Zwecke verkauft wird.

Der US-Markt für Nahrungsergänzungen oder Nahrungshilfen macht etwa 250 Billionen Dollar aus, wobei die geschätzte Zahl für den europäischen Markt ungefähr 500 Billionen Dollar ausmacht (Food Labeling News, 1994, "Nutraceuticals" Market said to be a vast one, March, Bd. 2, Nr. 25; King Communications Group Inc., 1993, "Nutraceuticals" Foods, Drink in Global Market, Food and Drink Daily, April, Bd. 3, Nr. 503).

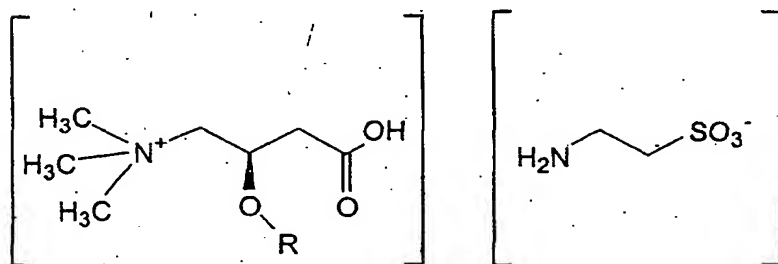
Einige nicht-hygroscopische Salze von L-Carnitin sind bereits bekannt.

Zum Beispiel offenbart EP 0 434 088 (LONZA), angemeldet am 21.12.1990, die Verwendung von nicht-hygroscopischem L(-)-Carnitin-L(+)-tartrat (2:1) (die Herstellung und physiko-chemische Charakterisierung von diesem wurde jedoch von D. Müller und E. Strack in Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem 353, 618-622, April 1972 beschrieben) zur Herstellung von festen Formen, die für die orale Verabreichung geeignet sind.

Dieses Salz weist jedoch einige Nachteile auf, wie z.B. die Freisetzung von Spuren an Trimethylamin nach verlängerter Lagerung, wodurch das Produkt einen unangenehmen fischartigen Geruch erhält. Darüber hinaus wird L(-)-Carnitin-L(+)-tartrat (2:1) bei einer relativen Feuchtigkeit, die 60% etwas übersteigt, zerfließend. Weiterhin ist L(+)-Weinsäure nicht in der Lage nicht hygroscopische Salze mit Alkanoyl-L-carnitinen wie z.B. Acetyl-L-carnitin zu ergeben.

EP-A-0 207 437 offenbart Carnitinsalze mit linearen oder verzweigten langkettigen Sulphonsäuren mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen. Die in dieser Druckschrift beanspruchten Salze haben den Vorteil einer größeren Absorption in den gastro-enterischen Trakt, so dass sie daher insbesondere für die orale Verwendung geeignet sind. Nichts ist darin über den anionischen Anteil der Carnitinsalze gesagt oder unmittelbar daraus herleitbar, als dass dieser Anteil eine absorptionsfördernde Funktion entfaltet.

Das genannte Ziel dieser Erfindung, d.h. das zur Verfügungstellen von neuen, stabilen und nicht-hygroscopischen pharmakologisch akzeptablen Salzen von L-Carnitin und Niedrigalkanoyl-L-carnitinen, worin der Anionenanteil zum therapeutischen und/oder Ernährungswert des Salzes beiträgt, wird durch die Salze der Formel (I) erzielt, worin das Anionensalz das Anion von 2-Aminoethansulfonsäure (oder Taurin) ist:



(I)

worin R ein Wasserstoff oder ein geradkettiges oder verzweigtes Niedrigalkanoyl mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen ist.

Die bevorzugten Salze sind solche, worin R aus der Gruppe ausgewählt ist, umfassend Acetyl, Propionyl, Butyryl, Valeryl und Isovaleryl.

Taurin oder 2-Aminoethansulphonsäure ist eine der am meisten vorhandenen Aminosäuren im Körper und wird im Zentralnervensystem und in den Skelettmuskeln gefunden und ist im Gehirn und im Herzen konzentriert.

Sie ist lange als essentielles Ernährungsmittel während des Wachstums und der Entwicklung eines Säugers bekannt, und ist tatsächlich in Muttermilch vorhanden und insbesondere für die Entwicklung des Kleinhirns und der Retina wichtig.

Taurin weist ebenfalls eine sehr wichtige metabolische Funktion auf: in der Galle binden die Gallensäuren mit Taurin, unter Bildung von Glycocholinsäure bzw. Taurocholinsäure.

Die Salze von Gallensäuren besitzen die wichtige Eigenschaft, die Oberflächenspannung von Lösungen zu erniedrigen. Aus diesem Grund sind sie ausgezeichnete Emulgatoren und weisen eine wichtige Funktion bei der Aufnahme und Verdauung von Lipiden im Darm auf.

Diese wichtigen metabolischen und Ernährungseigenschaften ermöglichen, dass Taurin, wenn es an L-Carnitin gebunden ist, eine komplementäre Aufgabe im Vergleich zu der ausübt, die von dem letztgenannten ausgeübt wird.

Durch Bevorzugung der Emulsion und Verdauung von Fettsäuren übt Taurin tatsächlich eine Aktivität aus, die zu der folgenden metabolischen Aktivität komplementär ist, die durch L-Carnitin entfaltet wird, d.h. die Oxidation von Fettsäuren zur Energieerzeugung.

Diese komplementäre metabolische Wirkung der beiden Salzanteile (d.h. L-Carnitin und Taurin) ist bei der menschlichen oder tierischen Ernährung sowohl bei den physiologischen Zuständen, d.h. beim Zustand der Gesundheit, als auch dem Stoffwechselstörungssyndrom, der bei Kindern und Erwachsenen auftritt, insbesondere nützlich.

Die neuen Salze erweisen sich insbesondere als Nahrungsergänzungen für Sportler (Amateure oder Profis) ebenfalls aufgrund des zusätzlichen Energieoutputs durch Taurin aus. Bei Personen mit guter Gesundheit wirken sie als Gesundheitsnahrungsmittel, weil sie die Verdauung von Fetten

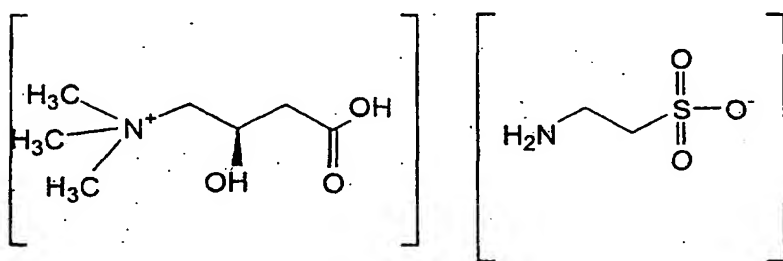
fördern und Erkrankungen verhindern, die mit Lipidmetabolismusstörungen verbunden sind.

Die Salze der Formel (I) sind nicht hygroskopisch und bei einer verlängerten Lagerung sehr stabil.

Die folgenden nicht beschränkenden Beispiele zeigen die Herstellung von einigen hygroskopischen Salze gemäß dieser Erfindung.

Beispiel 1

Herstellung von L-Carnitin-2-aminoethansulfonat (ST 1290)



Das innere Salz von L-Carnitin (3,2 g; 0,02 Mol) und Taurin (2,5 g; 0,02 Mol) wurden in Wasser aufgelöst (Endvolumen: 100 mL). Die resultierende Lösung wurde im Vakuum konzentriert.

Der Rest wurde mit Isobutanol aufgenommen und die resultierende Mischung im Vakuum konzentriert, unter Entfernung von Wasser. Das rohe Reaktionsprodukt wurde in Aceton suspendiert, die resultierende Mischung unter Rühren bei Raumtemperatur über Nacht gehalten und dann filtriert.

5,6 g eines festen, nicht hygroskopischen Feststoffes wurden erhalten.

Schmelzpunkt: 170°C (Zersetzung)

$[\alpha]_D^{25} = -15,9 (c=1\%, H_2O)$

HPLC:

Stationäre Phase: SGE-SAX (5 µm), 250 x 4,0 mm, $t = 25^\circ C$

Eluent: CH_3CN/KH_2PO_4 50 mM 72/28 pH 5,6

Fließrate: 0,75 ml/min

R_t L-Carnitin = 11,9 min 51,3%

R_t Taurin: 9,7 min 44,3%

H_2O (K.F.-Verfahren): 5,7%

Elementaranalyse für $C_9H_{21}N_2O_6S$

	C%	H%	N%
berechnet (mit 5,7% H_2O)	35,72	7,63	9,25

gefunden:	35,32	8,31	9,10
-----------	-------	------	------

NMR D₂O δ 4,4 (m, 1H, $\underline{\text{CHOH}}$); 3,3 (4H, m, N^+CH_2 ; NH_2CH_2); 3,1-3,0 (13H, d+s, $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+$; CH_2SO_3); 2,2 (2H, d, CH_2COO)

Beispiel 2

Herstellung von Acetyl-L-carnitin-2-aminoethansulfonat (ST1294)

Acetyl-t-carnitin-2-aminoethansulfonat wurde wie in Beispiel 1 beschrieben hergestellt.

Eine feste, nicht-hygroscopische Verbindung wurde erhalten. Schmelzpunkt: 140°C (Zersetzung)

$$[\alpha]_D^{25} = -15,06 (c = 1\%, \text{H}_2\text{O})$$

HPLC:

Stationäre Phase: Spherisorb SCX (5 μm) 250 x 4,0 mm, $t = 25^\circ\text{C}$

Eluent: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ 50 mM 60/40 pH 4

Fließrate: 0,75 ml/min

R_t Acetyl-L-carnitin = 12,08 min 54%

R_t Taurin: 4,711 min 41%

H_2O : 6,4%

Elementaranalyse für $\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$

	C%	H%	N%
berechnet (mit 6,4% H_2O)	37,65	7,61	7,98
gefunden:	36,86	7,45	7,92

NMR D₂O δ 5,6 (1H, m, CHOCO); 3,9 - 3,4 (2H, m, N^+CH_2); 3,4 (2H, t, NH_2CH_2); 3,3 - 3,1 (2H, t, CH_2SO_3 ; 9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+$); 2,4 - 2,5 (2H, m, CH_2COO); 2,1 (3H, s, COCH_3).

Die Verbindungen der genannten Beispiele sind nicht hygroscopisch und sehr stabil.

Diese Erfindung betrifft ebenfalls Zusammensetzungen, die als aktive Bestandteile zumindest eines der genannten nicht-hygroscopischen, pharmakologisch akzeptablen Salze und wahlweise einen oder mehrere pharmakologisch akzeptable Exzipienten und aktive Bestandteile enthalten, die den Experten auf dem Gebiet der Pharmazie und der Nahrungsmitteltechnologie gut bekannt sind.

Insbesondere bevorzugt sind die festen, oral verabreichbaren Zusammensetzungen wie Tabletten, kaubaren Tabletten und Kapseln, die ein Salz von L-Carnitin oder Alkanoyl-L-carnitin der Formel (I) in einer Menge enthalten, die 50-2000, bevorzugt 100 bis 1000 mg L-Carnitin oder den inneren Salz von Alkanoyl-L-carnitin entspricht.

30.01.02

7

Ein Beispiel einer Zusammensetzung zur Herstellung von Tabletten ist das folgende:

Nicht-hygroskopisches L-Carnitinsalz der Formel (I)	500 mg
Stärke	20 mg
Talkum	10 mg
Calciumstearat	1 mg
	531 mg

Eine Zusammensetzung, die zur Herstellung von Kapseln geeignet ist, ist wie folgt:

Nicht-hygroskopisches L-Carnitinsalz der Formel (I)	500 mg
Stärke	20 mg
Lactose	50 mg
Talkum	5 mg
Calciumstearat	2 mg
	577 mg

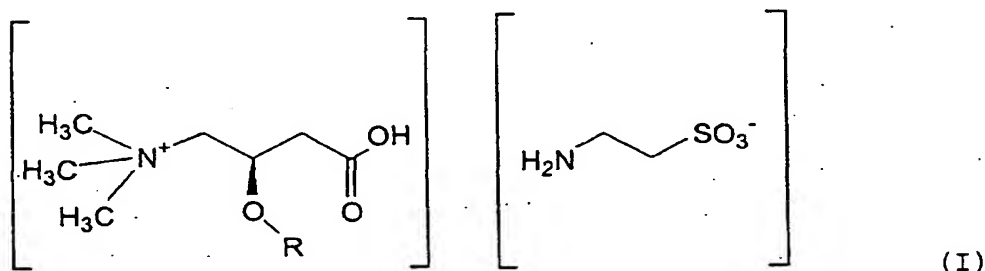
Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können als Diät/Nahrungsergänzungen für menschliche Verwendung oder als Futterzusatz für Veterinärzwecke verwendet werden.

EP Nr. 98 912 695.8

88 321 u2/jr

P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Salz von L-Carnitin oder Alkanoyl-L-carnitin mit 2-Aminoethansulfonsäure mit der Formel (I)



worin R ein Wasserstoff oder ein geradkettiges oder verzweigtes Niedrigalkanoyl mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen ist.

2. Salz gemäß Anspruch 1, worin R ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend Acetyl, Propionyl, Butyryl, Valeryl und Isovaleryl.
3. Zusammensetzung, umfassend als aktiven Bestandteil ein Salz der allgemeinen Formel (I), wie in Anspruch 1 oder 2 definiert.
4. Zusammensetzung nach Anspruch 3, weiterhin umfassend eine oder mehrere Substanzen, ausgewählt aus pharmakologisch akzeptablen Exzipienten und aktiven Bestandteilen.
5. Zusammensetzung nach Anspruch 3 oder 4, in der Form von Tabletten, kaubaren Tablette, Kapseln, Granulaten oder Pulvern.
6. Zusammensetzung nach den Ansprüchen 3 bis 4 in Einheitsdosierungsform, umfassend als aktiven Bestandteil ein Salz von L-Carnitin oder Alkanoyl-L-carnitin mit der Formel (I) in einer Menge, entsprechend 50 bis 2000, bevorzugt 100 bis 1000 mg L-Carnitin oder dem inneren Salz von Alkanoyl-L-carnitin.
7. Zusammensetzung nach den Ansprüchen 3 bis 6 als Diät/Nahrungsergänzung für menschliche Verwendung.
8. Zusammensetzung nach den Ansprüchen 3 bis 4, als Futterzusatz für veterinärmedizinische Verwendung.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.